

English Abstract of Japanese Patent Application (Laid Open) No. 32255/1982

Title: Trimethoxyphenyl derivatives

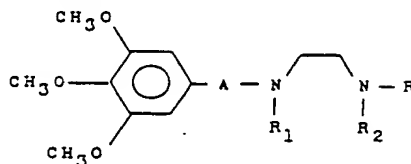
Patent Application number: JP 107439/1980 (filed August 5, 1980)

Inventor: Masahiko Nagakura

Applicant: Kowa Co., Ltd.

### Abstract

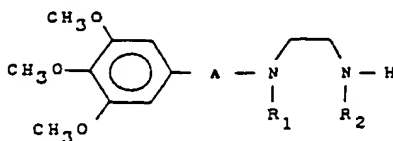
Trimethoxyphenyl derivatives: represented by the following formula:



[wherein A is  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}-$  or  $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2-$ ;  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  form an ethylene or propylene group together with each other; R is pyrrolidinoalkylcarbonyl, pyrrolidinocarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, trimethoxycinnamyl, trimethoxycinnamoyloxyalkyl or trimethoxyphenylcyclopropylcarbonyloxyalkyl, with the exception of the case where A is  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ ,  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  form an ethylene group together with each other, and R is pyrrolidinocarbonylmethyl or alkoxycarbonylalkyl, at the same time.]

[Purpose] Pharmaceutical agents useful for the therapies of circulatory system disorders, i.e., as a vasodilating activator, anti-arrhythmia agent or the like.

[Synthesis] The compound as illustrated bellow is reacted with haloacylhalide, and then this reactant is allowed to react with pyrrolidine to obtain the targeted compound (ie. trimethoxyphenyl derivative).



## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-32255

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 C 93/14

101/18

103/737

C 07 D 243/08

295/04

295/16

// A 61 K 31/13

31/16

31/395

識別記号

A B N

A B N

A B N

庁内整理番号

6956-4H

6956-4H

7375-4H

7431-4C

7306-4C

7306-4C

6408-4C

6408-4C

6408-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)2月20日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

## ⑮ トリメトキシフェニル誘導体

⑯ 特 願 昭55-107439

⑰ 出 願 昭55(1980)8月5日

⑱ 発 明 者 大田富夫

狭山市鶴ノ木4-41

⑲ 発 明 者 高橋良男

東村山市野口町2-17-43

⑳ 発 明 者 永倉正彦

狭山市狭山台3-26狭山台団地

5-10-503

㉑ 出 願 人 興和株式会社

名古屋市中区錦三丁目6番29号

㉒ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外1名

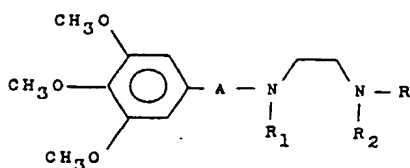
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

トリメトキシフェニル誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式



(式中、A は  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}-$  又は  $-\text{COO}-(\text{CH}_3)_2-$  を示し； $\text{R}_1$  及

び  $\text{R}_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示すか、あるいは  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  が一緒になつてエチレン基又はプロピレン基を示し； $\text{R}$  はピロリジノアルキルカルボニル基、ピロリジノカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、トリメトキシシナミル基、トリメトキシシナモイルオキシアルキル基又はトリメトキシフェニルシクロプロピル

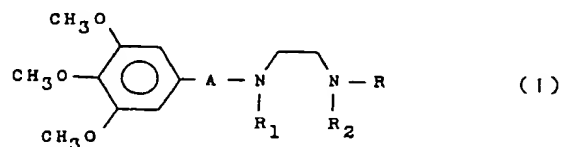
(1)

カルボニルオキシアルキル基を示す。但し、A が  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$  を、 $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  が一緒になつてエチレン基を示し、かつ  $\text{R}$  がピロリジノカルボニルメチル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示す場合を除く]

で表わされるトリメトキシフェニル誘導体。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なトリメトキシフェニル誘導体、更に詳細には次の一般式(1)、



(式中、A は  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}-$  又は  $-\text{COO}-(\text{CH}_3)_2-$  を示し； $\text{R}_1$

及び  $\text{R}_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示すか、あるいは  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  が一緒になつてエチレン基又はプロピレン基を示し； $\text{R}$  はピロリジノアルキルカル

(2)

ボニル基、ピロリジノカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、トリメトキシシンナミル基、トリメトキシシンナモイルオキシアルキル基又はトリメトキシフェニルシクロプロピルカルボニルオキシアルキル基を示す。但し、A が  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$  を、 $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  が一緒になつてエチレン基を示し、かつ R がピロリジノカルボニルメチル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示す場合を除く]

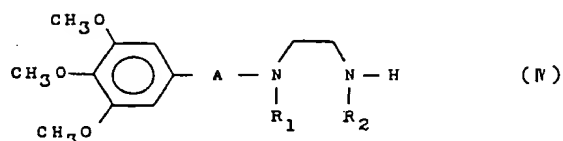
で表わされるトリメトキシフェニル誘導体に関する。

従来から、多くのトリメトキシシンナモイルピペラジン誘導体が合成されており、その中のあるものには医薬品としての効果があることが知られている。

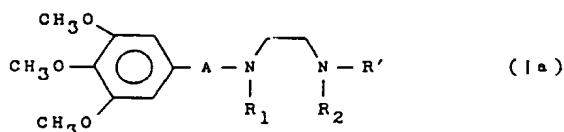
本発明者は、斯るトリメトキシフェニル誘導体について種々研究を行つた結果、上記一般式 (I) で表わされる新規化合物が、血管拡張作用、抗不整脈作用等を有し、循環器系薬剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

(3)

一般式 (IV)



(式中、A、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じものを示す) で表わされる化合物にハロアシルハライドを反応させ、次いでこの成縮体にピロリジンを反応させて一般式 (Ia)



( $\text{R}'$  はピロリジノカルボニルアルキル基を示し、A、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じものを示す) で表わされる化合物を製造する。

尚 (IV) 式の化合物は、方法 1 に従つて、(II) 式の化合物に (II) 式の R がアルコキシカルボニル基

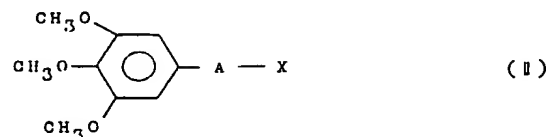
(5)

特開昭57- 32255(2)

本発明化合物 (I) は、例えば次に示す何れかの方法によつて製造される。

方法 1 :

一般式 (II)



(式中、X はハロゲン原子を示し、A は前記と同じものを示す)

で表わされる化合物に一般式 (II)



(式中、R、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じものを示す) で表わされる化合物を反応させて (I) 式の化合物を製造する。

方法 2 :

(4)

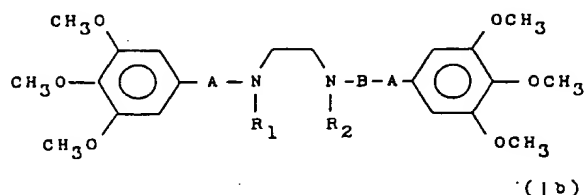
で表わされ化合物を反応させ、次いで脱アルコキシカルボニル基することにより製せられる。

方法 3 :

一般式 (V)



(式中、 $\text{R}_4$  は水素原子又はヒドロキシアルキル基を示し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じものを示す) で表わされる化合物に一般式 (II) の化合物を反応させて一般式 (Ib)



(式中、B は単結合又はアルキルオキシ基を示し、A、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じものを示す)

(6)

で表わされる化合物を製造する。

方法1及び3において、反応は適当な溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の脱酸剤の存在下数時間ないし約20時間、室温ないし還流下撹拌することによつて行われる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、二塩化メチレン等が使用される。

次に実施例を挙げて説明する。

#### 実施例1

N, N'-ジメチル-N-(1-ピロリジノカルボニルメチル)-N'-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-エチレンジアミン:

3, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸1gをチオニルクロリド7mlに溶解し2時間還流撹拌して得られる3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルクロリドをベンゼン5mlに溶解し、トリエチルアミン0.85g及び(N, N'-ジメチル-N-(1-ピロリジノカルボニルメチル)-エチレンジアミン1.03gのベンゼン6ml溶液を氷冷下に滴下し、

室温で一夜撹拌する。

反応液に水を加え、ベンゼンで抽出し、ベンゼン層を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると粘稠性油状物としてN, N'-ジメチル-N-(1-ピロリジノカルボニルメチル)-N'-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-エチレンジアミン1.22g(収率63.9%)が得られる。このもののシユウ酸塩の物性は次のとおりである。

融点 171~173°C(分解)

元素分析値  $C_{24}H_{35}N_3O_9$  として

	C	H	N
計算値(%)	56.57	6.92	8.25
実験値(%)	56.54	6.96	8.15

IR値  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$   
1655, 1746( $\text{C}=\text{O}$ )

#### 実施例2~13

実施例1と同様に処理して次の化合物を製造した。

(7)

(8)

実施例	化合物名	融点(°C) 塩	NMR値 $\delta(\text{D}_2\text{O})$	その他
2	N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナミル)-N'-(N-ピロリジノカルボニルメチル)-ピペラジン	161~164 2・マレイン酸	$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.7~2.2(4H, m, $\text{CH}_2$ ) 2.6(8H, s, $\text{CH}_2$ ) 3.0~3.7(8H, m, $\text{CH}_2$ ) 3.9(9H, s, $\text{OCH}_3$ ) 6.0~6.7(2H, m, CH) 6.63(2H, s, 芳香環H)	MS $m/e$ : 403 ( $\text{N}^+$ ) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ $\text{cm}^{-1}$ 1620, 1657 ( $\text{C}=\text{O}$ )
3	N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナミル)-N'-(エトキシカルボニルメチル)-ピペラジン	210~211 (分解) 2・塩酸	1.37(3H, t, $\text{CH}_3$ ) 3.1~4.7(12H, m, $\text{CH}_2$ ) 3.9 (9H, s, $\text{OCH}_3$ ) 6.0~7.3(4H, m, CH及び芳香環H)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ $\text{cm}^{-1}$ 1736( $\text{C}=\text{O}$ )
4	N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナミル)-N'-(エトキシカルボニルエチル)-ピペラジン	219~220 (分解) 2・塩酸	1.37(3H, t, $\text{CH}_3$ ) 3.10(2H, t, $\text{CH}_2$ ) 3.34~3.54(14H, m, $\text{CH}_2$ ) 3.87, 3.94(9H, s, $\text{OCH}_3$ ) 6.0~7.28(4H, m, CH及び芳香環H)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ $\text{cm}^{-1}$ 1735( $\text{C}=\text{O}$ )
5	N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナミル)-N'-(エトキシカルボニルメチル)-ホモピペラジン	85~91 2・マレイン酸	1.37 (3H, t, $\text{CH}_3$ ) 2.15~2.70(2H, m, $\text{CH}_2$ ) 3.5~4.5(12H, m, $\text{CH}_2$ ) 3.6, 3.9(9H, s, $\text{OCH}_3$ ) 6.40 (4H, s, CH) 6.14~6.98(4H, m, CH及び芳香環H)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ $\text{cm}^{-1}$ 1740( $\text{C}=\text{O}$ )

(9)

6	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(N-ピロリジノカルボニルメチル)ピペラジン	127~128 マレイン酸	1.2-2.6(7H, m, CH, CH <sub>2</sub> ) 3.2-3.6(9H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.7-4.1(15H, m, OCH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ) 6.26(2H, s, CH) 6.33(2H, s, 芳香環H)	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm <sup>-1</sup> 1620, 1650 1700(C=O)
7	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン	161.5~ 163(分解) 塩酸	1.37(3H, t, CH <sub>3</sub> ) 1.30~1.77(2H, m, CH) 2.07~2.70(2H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.17~4.63(12H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.76, 3.87(9H, s, OCH <sub>3</sub> ) 6.54(2H, s, 芳香環H)	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm <sup>-1</sup> 1620, 1735(C=O)
8	N, N'-ジメチル-N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(N-ピロリジノカルボニルメチル)-エチレンジアミン	45 シュウ酸	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1.7~2.2(8H, m, CH <sub>2</sub> ) 2.9~3.6(10H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.72, 3.73(9H, s, OCH <sub>3</sub> ) 6.16(2H, s, 芳香環H)	
9	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(N-ピロリジノカルボニルメチル)-ホモピペラジン	81~84 マレイン酸	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1.1~1.6(2H, m, CH <sub>2</sub> ) 1.7~2.3(7H, m, CH <sub>2</sub> , CH) 2.5~3.1(6H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.3~3.9(9H, m, CH <sub>2</sub> , CH) 3.8~4.1(9H, m, OCH <sub>3</sub> ) 6.51(2H, s, 芳香環H)	

(10)

10	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(エトキシカルボニルメチル)-ホモピペラジン	71.5~ 111(分解) 塩酸	1.07~1.94(5H, m, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ) 1.97~2.69(4H, m, CH, CH <sub>2</sub> ) 3.14~4.64(12H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.78, 3.88	
11	N-(3,4,5-トリメトキシカルボニルオキシプロピル)-N'-(N-ピロリジノカルボニルメチル)ピペラジン	170~172 2・マレイン酸	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1.7~2.2(6H, m, CH <sub>2</sub> ) 2.50(10H, s, CH <sub>2</sub> ) 3.10(2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3.3~3.65(4H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.90(9H, s, OCH <sub>3</sub> ) 4.2~4.5(2H, m, CH <sub>2</sub> ) 7.30(2H, s, 芳香環H)	
12	N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-N'-(3-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルオキシ)プロピル)-ホモピペラジン	72~78 マレイン酸	1.7-2.3(4H, m, CH <sub>2</sub> ) 2.4-3.0(8H, m, CH <sub>2</sub> ) 3.3-4.0(2H, m, CH <sub>2</sub> ) 4.03(18H, s, OCH <sub>3</sub> ) 4.2-4.5(2H, t, OCH <sub>2</sub> ) 6.7(4H, s, 芳香環H) 6.30, 6.65(4H, d, CH)	無色粉末晶

(11)

13	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-シクロプロピル)-カルボニル-N'-3-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニルオキシ)プロピル-ホモピペラジン	58~63 マレイン酸	1.0-2.1(10H, m, CH <sub>2</sub> ) 2.2-2.9(8H, m, CH <sub>2</sub> , CH) 3.6-4.0(22H, m, OCH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ) 4.1-4.4(2H, t, OCH <sub>2</sub> ) 6.28(2H, s, CH) 6.50(4H, d, 芳香環H)	淡黄色粉末晶
14	N-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)シクロプロピルカルボニル)-N'-(N-ピロリジノメチルカルボニル)-ピペラジン	45 マレイン酸	1.1-2.2(7H, m, CH <sub>2</sub> , CH) 2.6-3.8(15H, m, CH <sub>2</sub> , CH) 3.9(9H, s, -OCH <sub>3</sub> ) 6.50(2H, s, 芳香環H)	白色粉末晶

(12)

## 実施例 15

N, N'-ジ(3,4,5-トリメトキシシンナミル)-ピペラジン:

3,4,5-トリメトキシシンナミルアルコール4.0gの無水ベンゼン25ml溶液にチオニルクロリド2.4gを加え室温で3時間攪拌する。反応後、氷水を加え、ベンゼンで抽出して得られる3,4,5-トリメトキシシンナミルクロリドのベンゼン40ml溶液にトリエチルアミン5.4gを加え、次いでピペラジン0.77gの二塩化メチレン10ml溶液を加え、室温で一晩攪拌する。反応終了後、溶媒を留去して水を加え、二塩化メチレンで抽出する。二塩化メチレン層を10%塩酸で抽出し、水層を分取しアルカリ性にし、更にジクロルメタンで抽出する。溶媒を留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、二塩化メチレン-メタノール(50:1)で流出すると、白色結晶505mg(収率11.4%)が得られる。常法に従いシュウ酸塩とし、エタノールより再結晶すると、融点218~221℃(分解点)

の無色結晶としてN, N'-ジ(3,4,5-トリメトキシシンナミル)-ピペラジンが得られる。

元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>として

	C	H	N
計算値(%)	56.63	6.24	4.13
実験値(%)	57.15	6.23	4.13

NMR値 δ CDCl<sub>3</sub> (遊離塩基)

2.6	(8H, s, CH <sub>2</sub> )
3.2	(4H, m, CH <sub>2</sub> )
3.9	(18H, s, -OCH <sub>3</sub> )
6.0~6.7	(8H, m, CH及び芳香環H)

## 実施例 16

N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-N'-(N-ピロリジノメチルカルボニル)-ピペラジン:

3,4,5-トリメトキシ桂皮酸1.5gから実施例1と同様にして導びかれる3,4,5-トリメトキシシンナモイルクロリドのベンゼン15ml溶液を、トリエチルアミン1.3g及びN-エトキシカルボニルピペラジン1gのベンゼン15ml溶

液に滴下する。室温で1.5時間反応した後、析出する不溶物を除去し、水を加えベンゼンにて抽出する。溶媒を留去して得られる油状物を結晶化させ、エーテル-二塩化メチレンで再結晶すると、黄色プリズム晶としてN-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-N'-エトキシカルボニルピペラジン2.0g(収率84.0%)が得られる。

NMR 値  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>

1.3 (3H, t, CH<sub>3</sub>)

3.4 ~ 3.7 (8H, m, CH<sub>2</sub>)

3.9 (9H, m, OCH<sub>3</sub>)

4.2 (2H, q, CH<sub>2</sub>)

6.73, 7.66 (2H, d-d, CH)

6.73 (2H, s, 芳香環H)

得られたN-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-N'-エトキシカルボニルピペラジン1.7gをエタノール20ml及び10%水酸化ナトリウム12ml溶液中で80℃で2時間撹拌する。エタノールを留去した後水を加え、二塩化メチレンで抽出し、更に10%塩酸で抽出し、得られる

(15)

(収率71.6%)が得られる。

常法に従いマレイン酸塩にすると、吸湿性の白色結晶が得られた。

NMR 値  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> (遊離塩基)

1.5 - 2.0 (4H, m, CH<sub>2</sub>)

2.2 - 2.7 (6H, m, CH<sub>2</sub>)

3.1 - 3.4 (2H, m, CH<sub>2</sub>)

3.6 (6H, s, CH<sub>2</sub>)

3.7 - 3.9 (9H, m, OCH<sub>3</sub>)

6.6, 7.5 (2H, J=15cps, d-d, CH)

6.63 (2H, s, 芳香環H)

実施例17

実施例16と同様に処理して次の化合物を製造した。

N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナミル)-N'-(N-ピロリジノメチルカルボニル)-ピペラジン

無色プリズム晶

融点: 252 ~ 254 (分解) (塩酸塩)

(17)

特開昭57-32255(6)

水層を中和し、二塩化メチレンで抽出する。溶媒を留去すると、粘潤性油状物として、N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)ピペラジン549mg(収率39.9%)が得られる。

IR 値  $\nu_{\text{max}}^{\text{carb}} \text{ cm}^{-1}$

1680 (C=O)

得られた化合物をベンゼン10mlに溶解し、トリエチルアミン272mgを加え、次にクロルアセチルクロリド303mgを滴下し、室温で2時間撹拌する。反応後、水を加えベンゼンで抽出し、溶媒を留去すると、粘潤性油状物としてN-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-N'-(クロルアセチル)-ピペラジン406mg(収率59.2%)が得られる。

次いで、このクロルアセチル体とピロリジン226mgをベンゼン中で室温下3時間撹拌する。反応後、水を加えベンゼンで抽出し、ベンゼン層を分取し、溶媒を留去すると、N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-N'-(N-ピロリジノメチルカルボニル)-ピペラジン317mg

(16)